

UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN GLYKOGENGEHALT DER RATTENLEBER
WÄHREND DER TRÄCHTIGKEIT

HANS KOEBERLIN

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN GLYKOGENGEHALT DER RATTENLEBER
WÄHREND DER TRÄCHTIGKEIT

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
HANS KOEBERLIN
aus Eisenach

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. H. Langendorf

Referent:

Professor Dr. W. Rathgen

Korreferent:

Professor Dr. V. Friedberg

Tag der mündlichen Prüfung:

20. Mai 1974

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN 1 · RUF 0 6132 / 57 11



INHALTSÜBERSICHT

Seite

A.	EINLEITUNG	1
B.	VORVERSUCHE	2
C.	TIERVERSUCHE	3
D.	FEHLERQUELLEN	8
E.	ERGEBNISSE	11
F.	DISKUSSION	18
G.	SCHLUSSFOLGERUNGEN	25
H.	ZUSAMMENFASSUNG	25
I.	LITERATURVERZEICHNIS	26

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

	Seite
Tab. 1 Zusammenstellung der Vorversuche mit vorgegebenen Substratmengen	2
Tab. 2 Zusammenstellung der ermittelten Werte bei einem Kollektiv von 25 trächtigen Ratten	11
Tab. 3 Zusammenstellung der ermittelten Werte bei einem Kollektiv von 32 nichtträchtigen Ratten	12
Tab. 4 Zusammenstellung der statistischen Rechenergebnisse (1)	14
Tab. 5 Zusammenstellung der statistischen Rechenergebnisse (2)	14
Abb. 1 Verteilung der Glykogengehalte bei 25 trächtigen Ratten	13
Abb. 2 Verteilung der Glykogengehalte bei 32 nichtträchtigen Ratten ...	13
Abb. 3 Abhängigkeit des Glykogengehaltes vom Stadium der Trächtigkeit	15
Abb. 4 Abhängigkeit der Fötenlänge von der Fötenzahl	16
Abb. 5 Abhängigkeit des Glykogengehaltes vom Lebergewicht bei trächtigen Tieren	17
Abb. 6 Abhängigkeit des Glykogengehaltes vom Lebergewicht bei nichtträchtigen Tieren	17
Abb. 7 Glykogensynthese aus Glucoseeinheiten	19
Abb. 8 Schema des Glykogenstoffwechsels	20
Abb. 9 Einfluß von Hormonen auf Gluconeogenese und Glykogenolyse ...	22

A. EINLEITUNG

Der Kohlenhydratstoffwechsel, und hier wiederum der des Glykogens, nimmt eine zentrale Stellung im Gesamtstoffwechsel des menschlichen Organismus ein. Das Glykogen bildet als Reservekohlenhydrat einen rasch mobilisierbaren Energievorrat, der in Leber, Niere und in der Muskulatur eingelagert wird. Der Glykogengehalt der menschlichen Leber zum Beispiel beträgt maximal 50-100 g (d.h. 3-10 % ihres Gewichts) und ist stark abhängig von der Nahrungszufuhr und hormonellen Einflüssen.

Das Wissen über die komplizierten Regulationsmechanismen des Glykogenmetabolismus verdanken wir insbesondere den Arbeiten von BURT (19), LELOIR (54), STEFFEN (84) und LARNER (54).

Charakteristische Dysregulationen der Glykogeneinlagerung (sogenannte Glykogenosen) beschrieben WEBER (96), BIANCHI (10) et al.

Sie sind in der Regel Folge angeborener Enzymdefekte. Phasen hormoneller Umstellung des Organismus, wie etwa die Schwangerschaft, ziehen entsprechende Veränderungen des Stoffwechsels nach sich, die unter (F) eingehend beschrieben werden.

In Kenntnis dieser mannigfachen Verschiebungen im Stoffwechsel des graviden Organismus schien uns die Frage bedeutsam, wie sich das Glykogenreservoir der Leber als wichtigster der rasch mobilisierbaren Energiespeicher unter diesen besonderen Bedingungen verhält.

B. VORVERSUCHE

Zur Prüfung der Meßgenauigkeit und zur Einarbeitung in die Methode ¹⁾ wurden Vorversuche mit vorgegebenen Mengen Glykogen und Glucose durchgeführt, bei denen zur Kontrolle stets drei Proben parallel verarbeitet wurden. Nachdem die Methode soweit beherrscht wurde, daß 80-90 % der vorgegebenen Substratmenge photometrisch bestimmt werden konnte, wurden die Tierversuche begonnen, zunächst ebenfalls zur Probe, bis die unter (D) genannten Fehlerquellen ausgeschaltet waren.

Test	KONZENTRATION der Proben	einges. MENGE	ERGEBNIS in M	% der Ausgangs- menge
1	58,6mg/10ml Glykogen	0,05ml	1,54 10^{-6}	85,5
2	58,6mg/10ml Glykogen	0,10ml	2,98 10^{-6}	82,7
3	58,6mg/10ml Glykogen 65,5mg/10ml Glucose	0,05ml 0,05ml	1,63 10^{-6}	90,6
4	58,6mg/10ml Glykogen 65,5mg/10ml Glucose	0,05ml 0,05ml	1,4/ 10^{-6}	81,6

Tabelle 1 Zusammenstellung der Vorversuche

¹⁾ siehe unter (C): Glykogenbestimmung als D-Glukose (BERGMEYER (46)).

C. TIERVERSUCHE

Bei den Tierversuchen wurden die Leberproben weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (Inzuchtstamm) entnommen.

Die Tiere hatten nicht gehungert, auch im Labor wurden sie mit Wasser ad libitum und Trockenfutter (Altromin-Standarddiät) versorgt.

Das durchschnittliche Körpergewicht betrug bei den normalen Tieren 230 g und bei den trächtigen 270 g. Die Anzahl der Föten schwankte zwischen 3 und 15, die mittlere Fötenlänge lag bei 29 mm (Min. 10 mm, Max. 47 mm). Nach HAGEMANN (36) wurde von der Fötenlänge auf die Trächtigkeitsdauer rückgeschlossen.

Die Tiere 1, 2, 3 und 4 der Versuchsreihe wurden äthernarkotisiert. Diese Methode wurde wegen der von THORN (92) beschriebenen Verfälschung der Meßwerte aufgegeben. Im weiteren Verlauf der Experimente wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet, decapitiert und anschließend möglichst vollständig ausgeblutet. In der Regel wurden 4-6 g Lebergewebe entnommen. Zur Bestimmung des Gesamtlebergewichts wurde auch der im Tier verbliebene Teil der Leber herauspräpariert.

Die zur Analyse vorgesehene Leberprobe wurde im Verhältnis 1 : 4 mit 20%-iger Trichlor-essigsäure versetzt und unter ständigem Kühlen homogenisiert (Ultra-Turrax, 2 x 15 min.). Das Homogenat wurde 30 min. mit 20 000 U/min. bei 0° C zentrifugiert (Ultrazentrifuge Christ Zeta 20). 1 ml des Homogenatüberstandes wurde in einem Zentrifugenglas (Eichmarke bei 10 ml) mit 2 ml 30%-iger Kalilauge versetzt und anschließend 15 min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Zusatz von 3,5 ml Äthanol wurde der Ansatz nochmals kurz erhitzt und schließlich langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Danach wurde während 10 min. bei 40 000 U/min. zentrifugiert, decantiert und das Zentrifugat mit 3 ml Äthanol gewaschen. Das Äthanol wurde auf dem Wasserbad abgedampft, der Niederschlag mit 2 ml 2n Schwefelsäure aufgenommen und anschließend 120 min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt.

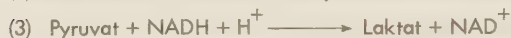
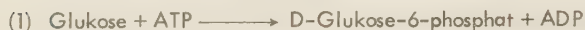
Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde der Ansatz mit 2n Natronlauge neutralisiert und mit destilliertem Wasser (dreifach destilliert, letzter Schritt aus Quarzapparatur) ad 10 ml aufgefüllt.

0,05 ml dieser Lösung wurden zur Messung eingesetzt. Es wurde darauf geachtet, daß zwischen Decapitation der Tiere und Beginn der Messung nicht mehr als maximal 3,5 Stunden lagen.

Glykogenbestimmung als D-Glukose ¹⁾

Um Glykogen zu bestimmen, wird es zu D-(+)-Glukose hydrolysiert und mit enzymatischen Methoden gemessen (BERGMEYER (46)).

Prinzip:



In dieser Reaktion wird Glukose mit ATP unter Bildung stöchiometrischer Mengen ADP phosphoryliert (1). ADP wird in der Hilfsreaktion (2) mit PEP zu ATP und Pyruvat umgesetzt. Indikatorreaktion ist Schritt (3), in dessen Verlauf Pyruvat anhand der Extinktionsabnahme von NADH bestimmt wird.

Infolge günstiger Michaelis- und Gleichgewichtskonstanten verlaufen alle Reaktionen quantitativ in Pfeilrichtung.

Testansatz ²⁾:

In eine Küvette mit der Schichtdicke 1 cm wurden bei Raumtemperatur nacheinander pipettiert:

1. 2,58 ml Trap-Puffer (75×10^{-6} Mol/ml, pH 7,6)

¹⁾ In diesem Abschnitt verwendete Abkürzungen:

NAD	=	Nicotin-Adenin-Dinucleotid
NADH	=	Nicotin-Adenin-Dinucleotid, hydrierte Form
ADP	=	Adenosindiphosphat
ATP	=	Adenosintriphosphat
PEP	=	Phosphoenolpyruvat
LDH	=	Lactat-Dehydrogenase
PK	=	Pyruvat-Kinase
HK	=	Kexokinase
Trap-Puffer	=	Triäthanol-amin-Puffer

²⁾ Die Enzyme und NADH wurden von der Firma C.F.Boehringer, Mannheim, Trap-Puffer, KCL und Mg SO_4 von der Firma Merck, Darmstadt, als p.a. Qualität bezogen.

Sämtliche verwendeten Reagenzien wurden im Kühlschrank aufbewahrt. In gefrorenem Zustand sind die Lösungen von NADH, ATP und PEP mehrere Monate haltbar. Die Enzymsuspensionen halten sich bei $0^{\circ}\text{--}4^{\circ}\text{C}$ mehrere Wochen ohne Aktivitätsverlust.

2. 0,04 ml PEP-Lösung (3×10^{-2} Mol)
3. 0,06 ml NADH-Lösung ($1,2 \times 10^{-2}$ Mol)
4. 0,10 ml KCL-Lösung (2 molar)
5. 0,10 ml $Mg\ SO_4$ -Lösung (0,5 molar)
6. 0,10 ml ATP-Lösung (3×10^{-2} molar)
7. 0,01 ml LDH-Lösung (Suspension) (10 mg/2 ml)
8. 0,01 ml PK-Lösung (Suspension) (2 mg/1 ml)
9. 0,05 ml Probe
10. 0,05 ml HK-Lösung (2 mg/1 ml)

Die Meßreaktion wurde mit 0,05 ml (2 mg/1 ml) Hexokinase gestartet. Gemessen wurde im Photometer Eppendorf bei einer Wellenlänge der Meßstrahlung von 366 nm und einem Meßvolumen von 3 ml. Die Schichtdicke betrug 1 cm, die Messung erfolgte bei einer konstanten Temperatur von 25° C.

Berechnung:

Die Konzentration c der D-Glukose errechnet sich nach dem Lambert-Beerschen Gesetz aus einem exponentiellen Verhältnis:

$$D = I/I_0 = 10^{-c \cdot d \cdot \epsilon} \quad (1)$$

Dabei ist:

- I = durchtretender Lichtstrahl
- I_0 = eintretender Lichtstrahl
- d = Schichtdicke des Reaktionsgemisches
- D = Durchlässigkeit
- c = Konzentration des Stoffes in Mol/ml
- ϵ = Molarer Extinktionskoeffizient

Logarithmieren der Gleichung (1) ergibt:

$$-\log I/I_0 = E = c \cdot d \cdot \epsilon \quad (2)$$

Die Extinktion E ist gleich dem negativen Logarithmus der Durchlässigkeit D . Gemessen wird also die Änderung der Durchlässigkeit entsprechend der Extinktionsabnahme von NADH (KARLSON (41)).

Auflösen der Gleichung (2) nach c ergibt:

$$c = \frac{E}{d \times \epsilon} \quad (3)$$

Die Extinktionsabnahme durch die Umwandlung von NADH in NAD^+ wird vom Photometer durch einen Linearschreiber auf ein geeichtes Registrierpapier übertragen.

Beispiel:

Zur Umrechnung auf Mol/g ist noch mit dem Verdünnungsfaktor der Enteiweißung (4:1) zu multiplizieren, außerdem zu berücksichtigen, daß 0,05 ml Probe eingesetzt wurden. Demnach wäre der Verdünnungsfaktor, mit dem das Ergebnis am Ende zu multiplizieren ist $4 \times 200 = 800$.

Werte (z.B. Ratte Nr. 16) :

$$E = 0.080$$

$$V = 3,0 \text{ ml}$$

$$d = 1 \text{ cm}$$

$$\epsilon = 3,3 \times 10^6 \text{ (Extinktionskoeffizient von NADH bei der Wellenlänge 366 nm)}$$

Durch Einsetzen der Werte in Gleichung (3) ergibt sich unter Berücksichtigung des Volumens:

$$\begin{aligned} c &= \frac{E \times V}{d \times \epsilon} \\ &= \frac{0.080 \times 3,0}{1,0 \times 3,3 \times 10^6} \times 800 \\ &= 5,816 \times 10^{-5} \text{ Mol/g} \end{aligned}$$

Die gefundenen Glukosewerte sind praktisch mit den Glykogenwerten identisch. Man findet nach Hydrolyse reiner Glykogenpräparate 90-95 % Glukose (BERGMEYER (46)).

Hexokinase phosphoryliert in Gegenwart von ATP neben Glukose auch Fructose, Glucosamin und Mannose. Da diese Verbindungen in der Regel entweder nur gebunden oder nur in geringen Konzentrationen vorkommen, wird die Glukosebestimmung nicht gestört. Sehr hoch ist die Spezifität bei der Glykogenbestimmung, da das Glykogen vorher durch Alkoholfällung angereichert und von niedermolekularen Verbindungen getrennt wird.

Enthalten Gewebsextrakte viel ADP, so werden zu hohe Werte von Glukose vorgetäuscht. Deswegen wurde die Reihenfolge der Zugabe von Probelösung und Hexokinase beim Reaktionsansatz vertauscht, damit gemäß Gleichung (2) und (3) ADP vor der eigentlichen Bestimmung abreagieren kann. (Nach 5 min. keine Extinktionsänderung meßbar = Extinktion E_1).

Nach dem Start mit 0,05 ml Hexokinase-Lösung ist die Reaktion nach etwa 10 min. abgelaufen = Extinktion E_2 .

Weitere geringe Extinktionsabnahmen werden durch Extrapolieren auf die Startzeit eliminiert.)

D. FEHLERQUELLEN

Bei der Glykogenbestimmung nach der von BERGMAYER und Mitarb. (46) angegebenen Methode handelt es sich um eine enzymatische Reaktion, sodaß die möglichen Fehlerquellen entsprechend vielfältig sind.

Wichtig ist zunächst das möglichst vollständige Ausbluten der Tiere, um die Blutbeimengungen in den Gewebeproben gering zu halten. Verunreinigungen durch Blut, Fett oder Tierhaare verfälschen die Werte erheblich.

Die Präparation der Leber und die Aufarbeitung der Proben sollten möglichst rasch geschehen, da durch die Fortdauer der Stoffwechselprozesse (LIGNORI (60)) erhebliche Substratverluste entstehen. Zur Verhinderung dessen dient auch das ständige Kühlen der Gewebeproben in einem Kochsalzeisbad.

Beim Absaugen des Zentrifugatüberstandes mit Hilfe der Wasserstrahlpumpe besteht die Gefahr, daß die Saugspitze an die Gefäßwand gerät und so Teile des Zentrifugats absaugt. Beim anschließenden Abdampfen des Äthanolis ist unbedingt darauf zu achten, daß der Rückstand nicht zu lange erhitzt und somit braun wird, da dies zu erheblichen Fehlern bei der optischen Messung führt.

Ebenfalls wichtig ist das exakte Neutralisieren vor der Messung, denn das pH-Optimum der Enzyme des Meßansatzes liegt in einem sehr schmalen Bereich.

Schließlich ist noch zu beachten, daß die Messung bei einer konstanten Temperatur von 25° C erfolgt. Auf mögliche Verunreinigungen des Ansatzes wurde oben bereits hingewiesen. Der Blutgehalt der Leberproben ist durch das Ausbluten sehr gering. Zudem sind die Konzentrationen von Glykogen nach BRUMMER (15) im Blut so klein, daß sie unter der Fehlerbreite der Methodik liegen und somit nicht ins Gewicht fallen.

Statistische Rechenverfahren:

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte durch die Bestimmung der Mittelwerte, Standardabweichungen, Korrelations-Regressionskoeffizienten und dem t-Test nach Student für nicht gepaarte Daten. (Ausführliche Beschreibung ist in den Büchern von KOLLER (48) und CAVALLI-SVORZA (21) zu finden.)

a) Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung:

Gegeben sind die Meßwerte x_i ; ($i = 1, 2, \dots, n$)

$$\text{Mittelwert: } \bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n};$$

Standardabweichung:

Die Streuung der Beobachtungswerte um den Mittelwert wird durch die Standardabweichung s angegeben.

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Standardabweichung der Mittelwerte:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

b) Korrelations- und Regressionskoeffizient

Aus den Wertepaaren (x_i, y_i) ($i = 1, 2, \dots, n$) soll der Korrelationskoeffizient r sowie die lineare Regressionsfunktion $y = a + bx$ berechnet werden.

Der Korrelationskoeffizient r ist definiert als:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

r liegt zwischen $+1$ und -1 . Diese Werte werden nur erreicht, wenn zwischen x und y eine lineare Beziehung besteht. Bei Fehlen eines linearen Zusammenhanges zwischen x und y , d.h. bei gegenseitiger Unabhängigkeit von x und y , ist $r = 0$.

Die lineare Regression beantwortet die Aufgabe der besten Schätzung von y für ein gegebenes x . Es ist:

$$b = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

$$a = \bar{y} - b \bar{x}$$

Der t-Test nach Student für nicht gepaarte Daten wurde nach den Angaben der Literatur durchgeführt (KOLLER (48)).

Ein Ergebnis wird im folgenden als signifikant bezeichnet, wenn die zur errechneten Prüfstatistik gehörende Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 0,01 beträgt.

E. ERGEBNISSE

Es wurde der Leberglykogengehalt von insgesamt 57 Ratten bestimmt, von denen 25 trächtig und 32 nichtträchtig waren.

Ein Unterschied zwischen trächtig und nichtträchtig wurde im Rahmen dieser Versuchsreihe nicht gefunden.

Die Tabelle 2 zeigt eine Zusammenstellung der bei den trächtigen Tieren erfaßten Werte.

Tabelle 3 enthält die entsprechenden Daten für die nichtträchtigen Vergleichstiere. Zusätzlich sind in Tabelle 2 die Fötenzahl und die durchschnittliche Fötенlänge, die nach HAGEMANN (36) ein angenähertes Maß der Trächtigkeitsdauer darstellt, aufgeführt.

Ratte Nr.	Föten- zahl	Föten- länge	Gewicht g	Leberge- wicht g	Extinktions- änderung	Glykogen- gehalt
7	3	45	280	12,90	0.130	9,448
15	13	27	355	16,30	0.250	18,176
17	9	43,5	390	15,20	0.100	7,272
20	14	29	270	11,35	0.142	10,176
21	15	28	260	13,90	0.148	10,760
30	9	24	340	11,95	0.085	6,176
31	3	24	360	13,60	0.144	10,472
34	11	41	300	12,20	0.170	12,360
35	10	35,5	280	14,70	0.090	6,544
36	12		300	15,00	0.339	24,648
40	3	39	240	10,40	0.090	6,544
41	15	26,5	380	13,90	0.183	13,304
42	5	43	320	12,35	0.050	3,632
44	8	22	200	10,70	0.197	11,904
48	11	32	300	11,70	0.150	10,904
49	12	18	270	13,60	0.307	22,320
51			280	7,80	0.104	7,576
52			270	11,10	0.048	3,488
54			320	11,40	0.064	4,360
57	14	24	300	12,95	0.142	11,320
58	9	29	300	12,75	0.202	14,688
59	10	23	280	8,50	0.194	14,080
60	8	13	300	10,40	0.104	7,560
63	15	10	400	11,45	0.095	6,904
66			300	12,00	0.088	6,400

Tabelle 2 Zusammenstellung der ermittelten Werte bei einem Kollektiv von 25 trächtigen Ratten

Der Glykogengehalt ist in 10^{-5} Mol/g Leberfrischgewicht angegeben. Die Tiere 51, 52, 54 und 66 zeigten zwar die charakteristischen uterinen Veränderungen der Gravidität, jedoch war eine Messung der Fötenlänge und eine Auszählung der Föten wegen des sehr frühen Stadiums der Trächtigkeit nicht möglich.

Ratte Nr.	Gewicht g	Leberge- wicht g	Extinktions- änderung	Glykogen- gehalt
4	180	5,20	0.120	9,456
5	200	10,45	0.266	19,344
6	220	12,06	0.298	21,672
8	210	8,65	0.322	23,416
9	220	10,00	0.270	19,632
10	255	11,60	0.170	12,360
11	230	9,65	0.200	14,544
12	245	11,60	0.140	10,176
13	200	8,35	0.135	9,716
14	190	7,60	0.035	2,544
16	240	9,25	0.080	5,816
18	180	7,50	0.065	4,720
19	200	9,00	0.170	12,360
25	200	8,05	0.226	16,432
26	160	7,45	0.224	16,168
27	180	7,80	0.065	4,720
28	180	7,45	0.185	13,448
29	200	8,40	0.180	13,088
33a)	260	7,50	0.273	19,848
33b)	220	10,60	0.302	21,920
39	180	6,20	0.065	4,720
43	220	10,60	0.302	21,920
45	270	9,40	0.312	22,688
46	380	13,90	0.210	15,272
47	220	8,40	0.193	14,032
50	190	11,20	0.081	5,888
53	270	8,70	0.090	6,544
55	340	9,40	0.079	5,744
56	220	10,20	0.184	13,376
62	260	12,00	0.251	18,248
64	200	10,50	0.168	12,456
65	380	16,15	0.121	8,800

Tabelle 3 Zusammenstellung der ermittelten Werte bei einem Kollektiv von 32 nichtträchtigen Ratten

Die Abbildungen 1 und 2 geben Aufschluß über die Verteilung der Glykogengehalte bei trächtigen und nichtträchtigen Tieren. In beide Abbildungen sind die Mittelwerte und Standardabweichungen eingezeichnet.

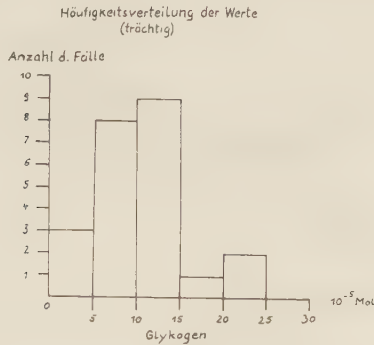


Abb. 1 Verteilung der Glykogengehalte bei 25 trächtigen Ratten

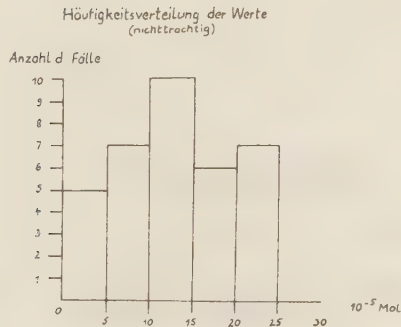


Abb. 2 Verteilung der Glykogengehalte bei 32 nichtträchtigen Ratten

Die Tabellen 4 und 5 geben einen zusammenfassenden Überblick über die statistischen Berechnungen.

	Mittelwert u. standardabweichung	t - Test
trächtig (n=25)	$\bar{x} = 10.4520$ $s = 5.3460$	$t = -1.7707$
nichtträchtig (n=32)	$\bar{x} = 13.1482$ $s = 6.1734$	

Tabelle 4 Zusammenstellung der statistischen Rechenergebnisse (1)

	Korrelations- und Regressionskoeffizient		
	Fötuslänge - Glykogen	Lebergewicht - Glykogen	Fötuszahl - Glykogen
trächtig (n=25)	$r = -0.35584$ $y = -0.16600$ $+ 15.157$	$r = 0.5570$ $y = 7.0610$ $- 2.6460$	$r = 0.3620$ $y = 0.4530$ $+ 7.1520$
nicht- trächtig (n=32)		$r = 0.2156$ $y = 0.6880$ $+ 6.561$	

Tabelle 5 Zusammenstellung der statistischen Rechenergebnisse (2)

Um eine eventuelle Abhängigkeit des Leberglykogengehaltes von der Dauer der Trächtigkeit zu belegen, wurde der Korrelationskoeffizient von Leberglykogen und durchschnittlicher Fötenlänge (nach HAGEMANN (36) ein ungefähres Maß für das Stadium der Trächtigkeit) bestimmt.

Wie Tabelle 4 zeigt, ist der Korrelationskoeffizient r statistisch auffällig, eine Änderung des Glykogengehaltes der Rattenleber während der Gravidität ist demnach anhand dieser Versuchsreihe nicht auszuschließen.

Die Abbildung 3 zeigt die Abhängigkeit zwischen Glykogengehalt und Fötenlänge. Der geringfügige Abfall der Regressionsgeraden ist nicht signifikant.

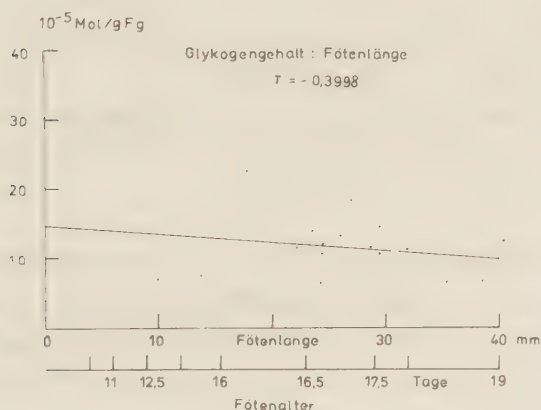


Abb. 3 Abhängigkeit des Glykogengehaltes vom Stadium der Trächtigkeit ($n = 25$)

Aus Abbildung 4 ist die Abhängigkeit der Fötenlänge von der Fötanzahl zu ersehen. Auch hier erwies sich r als nicht signifikant von Null verschieden. Eine Korrelation zwischen Fötenlänge und Fötanzahl besteht demnach nicht.

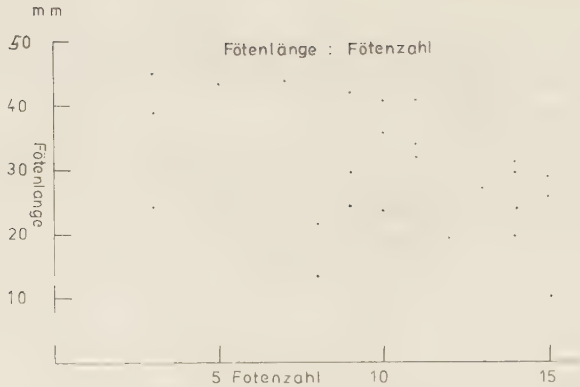


Abb. 4 Abhängigkeit der Fötenglänge von der Fötenzahl.
($n = 25$). (Bei 5 % Tafelwert 2,0041 Signifikanz-
niveau und 55 Freiheitsgraden)

Um eine mögliche Abhängigkeit des Lebergewichts vom Glykogengehalt bei trächtigen und nichtträchtigen Tieren zu sichern, wurde auch hier der Korrelationskoeffizient bestimmt, jedoch erwiesen sich $r = 0,397$ bzw. $r = 0,244$ (s. Tab. 4) als nicht signifikant, so daß auch hier eine Korrelation der beiden Größen statistisch nicht nachweisbar war.

In den Abbildungen 5 und 6 ist die Abhängigkeit des Glykogengehaltes vom Lebergewicht dargestellt. Der Anstieg der Regressionsgeraden ist nicht signifikant.

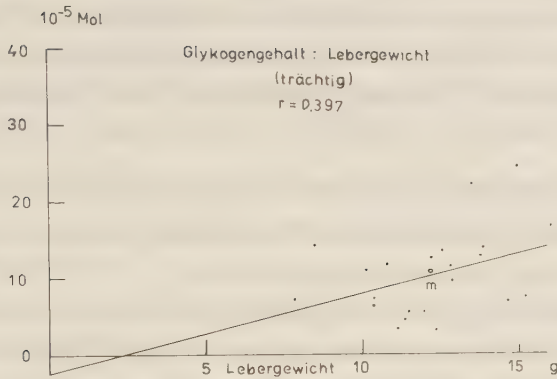


Abb. 5 Abhängigkeit des Glykogengehaltes vom Lebergewicht bei trächtigen Tieren ($n = 25$). (Bei 1 % Tafelwert 0,5100 Signifikanzniveau und 30 Freiheitsgraden)

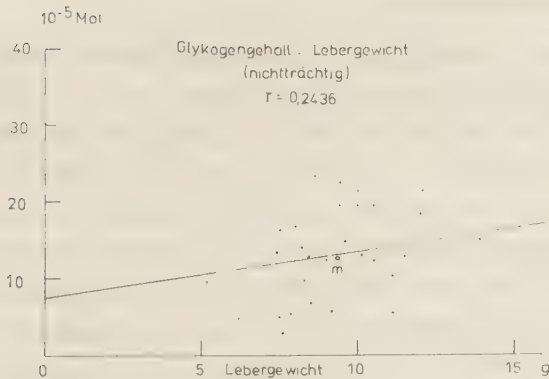


Abb. 6 Abhängigkeit des Glykogengehaltes vom Lebergewicht bei nichtträchtigen Tieren ($n = 32$). (Bei 1 % Tafelwert 0,4500 Signifikanzniveau und 30 Freiheitsgraden)

F. DISKUSSION

Die Bestimmung des Leberglykogengehaltes bei trächtigen Ratten und einem Vergleichskollektiv von Normaltieren ergab keine signifikanten Unterschiede. Im Verlauf der Trächtigkeit erwiesen sich die Glykogenkonzentrationen der Leber als statistisch auffällig verändert, zur eindeutigen Klärung sind weitere Untersuchungen erforderlich.

BURT (18) kam bei einem Kollektiv hungernder Ratten zum gleichen Ergebnis.

Glykogen gehört in Hungerperioden als Reservekohlenhydrat zu den wichtigsten Substraten der Zellatmung und somit der Energiegewinnung.

Bei kohlenhydratfreier, kalorisch ausreichender Diät stellt sich der Organismus innerhalb weniger Tage auf intensive Gluconeogenese um, weil er auch bei kalorisch ausreichender Diät nicht auf Kohlenhydrate für Um- und Abbauvorgänge verzichten kann (THORN (91)).

Glykogen ist ein aus vielen Glukoseeinheiten zusammengesetztes Polysaccharid, das als Reservestoff in Leber, Muskel und vielen anderen Zellen abgelagert wird.

Diese Depots dienen dem Organismus bei unzureichender exogener Glukosezufuhr zur vorübergehenden Aufrechterhaltung des Blutglukosespiegels. Sind sie erschöpft - nach THORN (92) ist dies nach etwa 18-stündigem Fasten der Fall - muß der Glukosebedarf über die Gluconeogenese gedeckt werden (KREBS (51)). Durch sie können auch die Glykogendepots teilweise wieder aufgefüllt werden.

Glykogen ähnelt in seiner Struktur dem Amylopectin, doch ist es stärker verzweigt und höhermolekular. Für Muskelglykogen wird das Molekulargewicht mit etwa 1 000 000, für Leberglykogen mit 5 000 000 (das entspricht ungefähr 30 000 Glukoseeinheiten) angegeben. Glykogen ist wasserlöslich, das Molekül hat etwa die Form eines flachen Ellipsoids (KARLSON (42)). In ihm sind die Glukoseeinheiten jeweils α -glykosidisch zwischen C_1 und C_4 verbunden, ebenfalls α -glykosidisch verknüpft sind zusätzliche Verzweigungsstellen an C_6 der Hauptkette. Da die Glukoseeinheiten des Glykogens C_1 -verbunden sind, muß bei der Synthese zunächst Glucose-6-phosphat, das im gesamten KH-Stoffwechsel eine zentrale Stellung einnimmt, in Glucose-1-phosphat überführt werden.

Hierzu bedarf es katalytischer Mengen von Glucose-1,6-diphosphat und des Enzyms Phosphoglucomutase, das diesen Schritt vermittelt. Diese Reaktion ist voll reversibel. Nun wird durch die Glucose-1-P/Pyrophosphat-Uridylyltransferase Uridylyl von UTP auf das Glucose-1-phosphat übertragen (STETTEN (83)), es entsteht UDP-Glucose und Pyrophosphat.

UTP kann aus ATP durch eine entsprechende Phosphotransferase regeneriert werden. UDP-Glucose wird nun durch Vermittlung des Ferments Glykogensynthetase direkt zur Glykogenbildung herangezogen. Hierbei wird die aktivierte Glukose auf ein als Akzeptor dienendes Polysaccharid (Primer), wahrscheinlich zerfallenes höhermolekulares Glykogen, übertragen und mit einer C_4 -Gruppe dieses Starters an C_1 -glykosidisch gebunden.

Um freie Glukose in Glykogen zu überführen, werden also 3 energiereiche Phosphatbindungen benötigt. Aus thermodynamischen Gründen ist die Reaktion weitgehend irreversibel (FORSTER-MEHNERT (30)).

Abbildung 7 zeigt eine schematische Übersicht über den Aufbau von Glykogen aus Glukoseeinheiten (nach TARNOWSKI (89)).

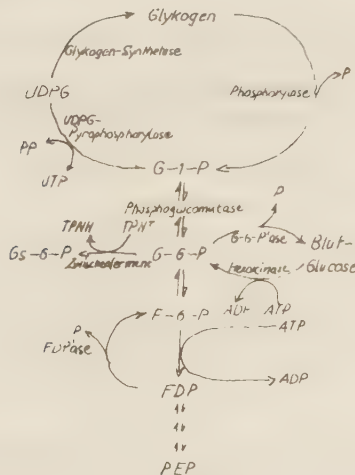


Abb. 7 Glykogensynthese aus Glukoseeinheiten (TARNOWSKI (89))

Für die Verzweigung des Glykogenmoleküls ist ein eigenes Enzym, das sogenannte "branching enzyme" (Amylo-1,4-1,6-transglucosidase) verantwortlich. Es verschiebt, wenn die Außenketten des Moleküls etwa 12-20 Glukoseeinheiten erreicht haben, Polysaccharide von 3-6 Glukoseeinheiten vom Kettenende nach innen und verbindet sie dort in 1,6-Konfiguration mit dem Grundskelett. Das endgültige Glykogen hat eine Verzweigung an jedem dritten und fünften Glukosemolekül. Die Kettenenden enthalten etwa 12-15 verzweigte Glukoseeinheiten (STETTEN (84)). Der Glykogenabbau erfolgt wahrscheinlich über eine Phosphorylase. Dabei werden die Außenketten des Glykogens bis auf 4 Glukoseeinheiten abgebaut, eine ebenfalls irreversible Reaktion. Entscheidend hierfür ist die Phosphorylase, ein Enzym, das in zwei unterschiedlichen Aktivitätsstufen vorliegt: eine weitgehend inaktive Form b, die in einem komplizierten Kaskadenmechanismus unter Einwirkung des 3,5-AMP-s und ATP in die aktive, die a-Form, überführt wird (KARLSON (42), FÖRSTER, MEHNERT (30)).

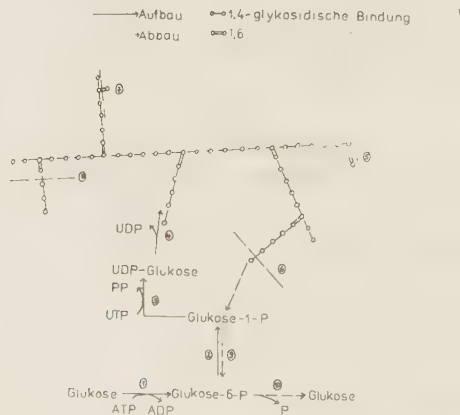


Abb. 8 Schema des Glykogenstoffwechsels (HARNACK (38))
Hier greift nun hydrolytisch das "debranching enzyme"
(Amylo-1,6-glucosidase) an. Bei diesem Schritt ent-
steht freie Glukose (STETTEN (84)).

Der nächste Schritt des Abbaus besteht in einer Übertragung von Maltotriose von verkürzten Seitenketten auf längere Außenketten durch eine Oligo-1,4-1,4-glucantransferase. Dadurch bleibt an den Verzweigungsstellen nurmehr ein Glukosemolekül zurück, das in $C_1 - C_6$ - Bindung mit der Hauptkette verbunden ist.

Die Bedeutung einer anderen Hydrolase mit einem Wirkungsoptimum bei pH 4 (deshalb "saure Maltase" genannt) ist in ihrer Bedeutung noch umstritten. Eine Zusammenfassung des Glykogenmetabolismus enthält die Abbildung 8.

Unter den Regulationsmechanismen des Glykogenstoffwechsels stehen die Konzentrationen der Metabolite Glucose-6-phosphat (TRAUT (93)) und Glykogen an erster Stelle. Sie sind verantwortlich für die "Grobregulierung" der Schlüsselenzymaktivitäten (LARNER (56)).

So drängen steigende Glykogenkonzentrationen die Glykogensynthetase überwiegend in die nichtaktive Form, während sie die Umwandlung inaktiver Phosphorylase in aktive steigern. Hohe Glucose-6-phosphatkonzentrationen dagegen zeigen die gegenteilige Wirkung (STEINER (82), LELOIR (54)).

Die "Feinregulierung" (LARNER (56), WEBER (96)) der Enzymaktivitäten von Glykogensynthetase und Phosphorylase, die man wegen der Eigenschaft, von ihnen katalysierte Reaktionen nur in einer Richtung (Aufbau, bzw. Abbau) ablaufen zu lassen, auch als "Schlüsselenzyme" bezeichnet, geschieht auf hormonellem Wege (LARNER (56), RUSSEL (75), TANAKA (88)).

Beide Enzyme liegen in aktiven und inaktiven Formen vor. Eine Aktivierung der Phosphorylase ist möglich durch Phosphorylierung, durch die Anwesenheit von Glucose-6-phosphat (sogenannter "on-off-mechanism", MERSMANN (62)), und durch den Einfluß des 3,5-AMP's, allerdings nur im Muskel. Glykogensynthetase hingegen wird durch Phosphorylierung inaktiviert.

Der Einfluß der Hormone Insulin, Glucagon, Adrenalin und Cortisol auf diese Mechanismen wurde besonders durch die Arbeiten von LARNER (56), STEINER (82), STETTEN (84) und TANAKA (88) aufgeklärt. Insulin steigert die Glykogensynthetaseaktivität, wahrscheinlich über eine Enzyminduktion (PRASANNAN (70)). Es führt zu einer Senkung der Konzentrationen von zyklischem AMP und zwar über eine Hemmung der Adenylzyklase bzw. eine Aktivierung der Phosphodiesterase (SCHULTZ (77), FÖRSTER, MEHNERT (30)). Dadurch sinkt die Glukoseproduktion der Leber und somit die aktuelle Blutglukosekonzentration, ein Effekt, der durch eine Permeabilitätssteigerung der Zelle für Glukose und eine Hem-

SCHÜMICHEN (72) fand einen Abfall des Glucose-6-phosphats und BURT (19) eine verminderte Glukosekonzentration in der Schwangerschaft, im Blut um 35 %, in der Leber um 50 %. BLEICHER (12) berichtete über einen Glukoseverlust der Mutter über die Placenta. Eine Schwangerschaftshypoglykämie beschrieb AMANO (6) bei einem Kollektiv trächtiger Ratten vom 5. Tag an. Bei Graviden führt Hungern zu einer stärkeren Blutzuckersenkung als bei nicht Graviden. Man nahm früher an, daß die Leber im Verlauf der Schwangerschaft an Glykogen verarmt ("Schwangerschaftsleber", SCHMIDT (76)) jedoch ergaben Leberbiopsien bei Graviden unveränderte Glykogenkonzentrationen. Zum gleichen Ergebnis kam BURT (20) bei trächtigen hungernden Ratten. NAUROTH und RATHGEN (65) fanden in neueren Untersuchungen bei 30 trächtigen Ratten unveränderte Aktivitäten der Phosphorylase und Phosphoglucomutase gegenüber einem Vergleichskollektiv von 29 nicht-trächtigen Kontrolltieren.

Da es sich um die gleichen Tiere handelt, bei denen wir die Konzentrationen an Leberglykogen unverändert fanden, dürften unsere Ergebnisse in Einklang mit der Feststellung FRIEDBERGS (44) stehen, daß sich die einzelnen Stoffwechselleistungen im graviden Organismus, von einer höheren Schwankungsbreite abgesehen, nicht wesentlich von denen des normalen Organismus unterscheiden.

Unter Arbeitsbelastung kommt es bei Ratten zu einem Absinken des Leberglykogens bei etwa gleichbleibenden Konzentrationen im Muskel (BERINGER (7), THORN (92) und ROHR (74)).

Wie BURT (19) und WEBER (96) ebenfalls bei hungernden Ratten feststellten, kommt es über eine vermehrte Ausschüttung von Adrenalin und Glucagon zu einer Aktivierung der glykogenolytischen Fermente und somit zu einer Aufrechterhaltung der Blutzuckerkonzentrationen für maximal 2 Tage (THORN (91)). Danach setzt die Gluconeogenese aus Aminosäuren, Lactat und Pyruvat ein. Die Leberglykogendepots haben demnach wohl die Aufgabe der Sofortintervention bei Blutglukosekrisen, denn insbesondere das ZNS reagiert auf Grund fehlender KH-Reserven äußerst empfindlich auf Schwankungen der Blutglukosekonzentrationen. Da es nun in der Schwangerschaft zum Absinken des Blutzuckerspiegels kommt (AMANO (2), BURT (19)), schien die Annahme einer Verarmung der Leber an Glykogen im Verlauf der Schwangerschaft folgerichtig. Diese Hypothese konnte durch die Arbeiten von HARDUNG (37) und unsere Versuchsreihe nicht bestätigt werden.

Für die Schwangerschaftshypoglykämie werden heute eine Verminderung der Glucose-6-phosphataseaktivität (BURT (20)), ein Glukoseverlust über die Placenta (BLEICHER (12)) und eine Einschränkung der Gluconeogenese (SCHÜMICHEN (72)) verantwortlich gemacht.

Da die Glykogenkonzentrationen in der Leber und die Enzymaktivitäten der Glykogenolyse unverändert gefunden wurden, wäre eine erhöhte Gluconeogeneserate zu vermuten (SÖ-LING (81)), zumal BURT (18) die freien Fettsäuren und die Corticoidproduktion (beide regen die Gluconeogenese an) in der Gravidität erhöht fanden. Dem stehen jedoch die Ergebnisse von SCHÜMICHEN (72) entgegen, der eine Abnahme der Gluconeogeneserate beschrieb.

Zu diskutieren wäre nach BAIRD (5) ein Anstieg der Resorptionsrate von Zuckern aus dem Darm, der es dem Körper ermöglichen würde, das "Krisendepot" Leberglykogen unangestastet zu lassen. Hier sind weitere Untersuchungen erforderlich.

G. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Insgesamt sind die Berichte über die Stoffwechselveränderungen in der Schwangerschaft lückenhaft und teilweise widersprüchlich.

Bekannt sind die Erhöhung der Kortikoidproduktion mit einem proportionalen Anstieg des Plasmainsulinspiegels, eine verminderte Glukosetoleranz in der Gestation und ein Absinken der Enzymaktivitäten der Glykolyse, während die Bedingungen der Glykogenolyse unverändert bleiben. Über konstante Glykogenkonzentrationen der Leber im Verlauf der Schwangerschaft und gegenüber Normaltieren berichtet diese Arbeit.

Angesichts dieser Befunde müssen wohl die Gefahren eines latenten Diabetes mellitus für die Schwangerschaft (Riesenkinder, erhöhte Mißbildungsrate und erhöhte perinatale Sterblichkeit) höher eingeschätzt werden als die einer Hypoglykämie, zumal einige Autoren die Möglichkeit eines manifesten Diabetes mellitus post partum diskutieren.

Als klinische Konsequenz kommt neben einer lückenlosen Diabetesüberwachung der Graviden, die auch post partum weitergeführt werden sollte, angesichts der ohnehin bestehenden Glukosebelastung eine kohlenhydratarme, eiweißreiche Ernährung, verbunden mit einer Bewegungstherapie zur Erhöhung des Lactatangebots in Betracht. Auf diese Weise wäre eventuell eine Ankurbelung der Gluconeogenese zum Ausgleich der Hypoglykämie und dem sekundären Effekt einer Erhöhung der Glykogenreserven zu erzielen.

H. ZUSAMMENFASSUNG

Der Glykogengehalt der Leber bei normalen und trächtigen Ratten sowie seine Änderung im Verlauf der Trächtigkeit wurden untersucht.

Mit den statistischen Rechenverfahren konnte innerhalb dieser Versuchsreihe weder im Verhältnis trächtig - nichtträchtig, noch im Verlauf der Gestation signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die Einflüsse der Schwangerschaft auf den Kohlenhydratstoffwechsel werden diskutiert.

I. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALPERS, J.P.,
E. RACKER Regulatory mechanism in carbohydrate metabolism.
J. Biol. Chem. 238 (1963) 2274-2280
2. AMANO, Y. Changes in the levels of blood glucose during
pregnancy in the rat.
Japan. Pharmacol. 17 (1967) 105-114
3. ANSTALL, H.B. Aspects of glycogen synthesis and degradation.
Amer. J. Clin. Path. 50 (1968) 3-11
4. ARENSMEYER, E.,
H. MOLINSKI Über den Gehalt an Glykogen im Blut, Muskel,
Leber und Niere von Ratten nach Hunger, Glu-
kosemast, Insulin und Adrenalineinwirkung.
Z. ges. exp. Med. 16 (1947) 564-577
5. BAIRD, J.D. Some aspects of carbohydrate metabolism in
pregnancy.
J. Endocrin. 44 (1969) 139-172
6. BALLESTRI, F. Regulation between Glycogen and Vitamin c during
pregnancy.
Priv. Ostet. Gynec. 16 (1961) 69-72
7. BERINGER, A. Regulation of metabolism in liver.
Verhandl. deutsch. Gesellsch. inn. Med.,
Kong. 59 (1953) 344-348
8. BERNIER, J.,
J. PAUPE Glycogen synthesis and degradation.
Concours Med. 83 (1961) 470-472
9. BERTHET, J.,
P. JAKUES, H.G. HERS,
C. DE DUVE Influence of insulin and glucagon on syntesis of
hepatic glycogen.
Biochem. biophys. acta 20 (1956) 190-200
10. BIANCHI, F.,
F. LA TORRE The glycogen content of the liver cells in various
liver deseases.
Panminerva Med. 4 (1962) 444-449
11. BITMAN, J. Mechanism of estrogen action in glycogen synthesis.
Arch. Biochem. 118 (1967) 424-427
12. BLEICHER, S.J.,
J.B. O'SALLIVAN,
N. FREINKEL Carbohydrate metabolism in pregnancy.
New Engl. J. Med. 271 (1964) 866-872
13. BLOOM, W.,
G.T. LEWIS Glycogen fractions of liver and muscle.
J. biol. Chem. 188 (1951) 631-636
14. BOXER, G.E.,
D. STETTEN Studies in carbohydrate metabolism.
J. biol. Chem. 155 (1944) 237-242
15. BRUMMER, P. Blood glycogen.
Acta med. Scandinav. 114 (1943) 373-378

33. GHEST, M.M. Carbohydrate storage and mobilisation in the rat.
J. Nutr. 22 (1941) 205-221
34. GLOCK, G.E.,
P. Mc LEAN The hexosemonophosphate oxidative pathway in
alloxan diabetes.
Biochem. J. 61 (1955) 390-397
35. GRAVES, W.K.,
R. NEFF, P. MARK Altered glucose metabolism in pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 98 (1967) 602
36. HAGEMANN, E.,
G. SCHMIDT Ratte und Maus.
Berlin 1960
37. HARNACK, G.A. Kinderheilkunde.
Springer-Verlag Berlin 1968
38. HOLT, P. Carbohydrate metabolism in pregnancy.
Diabetes 3 (1954) 10
39. ILLINGWORTH, B.,
D.H. BRAUN, The influence of phosphorylase on the structure of
C.F. CORI glycogen.
In: Glycogen metabolism, Jama 171 (1959)
40. JOSHI, J.G. Phosphoglucomutase.
Proc. Nat. Acad. Sci. 57 (1967) 1482-1489
41. KARLSON, P. Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Thieme Verlag Stuttgart 1966
42. KARLSON, P. Biochemische Wirkungsweise der Hormone.
Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 668-674
43. KALKHOFF, R.K.,
D.S. SCHALCH Diabetogenic factors associated with pregnancy.
Trans. Ass. Amer. Physicians 77 (1964) 270-280
44. KÄSER, O.,
V. FRIEDBERG, Stoffwechsel in der Schwangerschaft.
K.G. OBER, J. ZANDER Gynäk. u. Geburtshilfe, Band 2,
Thieme Stuttgart 1967
45. KIMEL, C.A.,
R.L. BURT Carbohydrate metabolism in pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 74 (1957) 295
46. KLOTZSCH, H.,
M. BERGMAYER Methoden der enzymatischen Analyse.
Chemie Weinheim/Bergstraße 1962
47. KOCH, R.,
A. BOHLÄNDER Decomposition of glycogen.
Ztschr. ges. exper. Med. 119 (1952) 36-44
48. KOLLER, S. Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse
In: Handbuch der Physiol. und Pathol.-chem. Ana-
lyse. Hrsg. Hoppe-Segler, Thierfelder/Springer
Berlin 1955
49. KORITZ, S.B.,
A.J. MUNCK Concerning free and fixed glycogen in the rat liver.
Biochem. Biophys. Acta 39 (1960) 543-545
50. KÖRNER, A. Growth hormone and carbohydrate metabolism.
7. Sympos. Dt. Ges. Endokrin. Berlin 1961, 144

51. KREBS, H.A. Gluconeogenesis.
Proc. Roy. Soc. 159 (1964) 545
52. KREIENBERG, W.,
E. WIESENHÜTTER Carbohydrate metabolism in oxygen deficiency;
change in glycogen content.
Arch. f. d. ges. Physiol. 247 (1943) 11
53. LACKEY, R.W.,
C.A. BUNDE Glycogen in liver and muscle in alloxan-treated rats.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 57 (1944) 191-194
54. LELOIR, L.F. Regulation of glycogen metabolism.
Nat. Cancer Inst. Monogr. 27 (1967) 3-18
55. LELOIR, L.F. Biosynthesis of glycogen from Uridine Diphosphate
Glucose.
J. Amer. Chem. Soc. 79 (1957) 6340
56. LARNER, J. Hormonal and nonhormonal control of glycogen
metabolism.
Trans. N.Y. Acad. Sc. 29 (1966) 192
57. LARNER, J. Genetic and hormonal control of glycogen metabolism.
Fed. Proc. 19 (1960) 971-976
58. LIFSON, N.R.,
V. LORBER, W. SAKAMI,
H.G. WOOD Pathways of conversion of butyrate carbon to rat
liver glycogen.
Fed. Proc. 6 (1947) 152-153
59. LIGNORI, V.,
R. CAMBA Quantitative variations of glycogen and blood sugar
after death; experimental study.
Rossegna med. sarda 50 (1948) 62-73
60. LORBER, V.,
N. LIFSON, H.G. WOOD Incorporation of acetate carbon into rat liver glyco-
gen by pathways other than carbon dioxide fixation.
J. Biol. Chem. 161 (1945) 411-412
61. Mac KAY, E.M.,
A.N. WICK Relative amount of hepatic glycogen.
J. Biol. Chem. 132 (1940) 613-617
62. MERSMANN, H.J.,
H.L. SEGAL An on-off mechanism for liver glycogen synthetase
activity.
Proc. nat. Acad. Sc. 58 (1967) 1688
63. MEYERHOF, O.,
H. GREEN Synthetic action of phosphatase.
I. J. Biol. Chem.; 178 (1949) 655
64. MORITA, Y.,
J.M. ORTEN Glycogen content of the liver of fasted alloxan-
diabetic rats.
Fed. Proc. 8 (1949) 230
65. NAUROTH, U.,
G.H. RATHGEN Unveröffentlichte Versuche
66. NIEMEYER, H.,
L. CLARK-TURRI Selectiv response of liver enzymes to the administra-
tion of different diets after fasting.
Arch. Biochem. Biophys. 98 (1962) 77
67. PATON, D.M. Pregnancy complicated by diabetes.
Amer. J. Obstet. Gynec. 83 (1962) 1526

68. PELLEGRINO, C. Glycogen in liver of rats during fasting. *Folia Endocrin.* 3 (1950) 393-402
69. PFLÜGER, E., Über die Muttersubstanzen des Glykogens. *Pflügers Archiv. Physiol.* 131 (1910) 201
70. PRASANNAN, K.G. Effects of insulin on glycogen synthesis in vivo in the brain and liver of rats under different conditions. *Indian. J. Med. Res.* 53 (1965) 1003-1009
71. RATHGEN, G.H., K. EVERS Das Verhalten der Pyridin-Nucleotide in der Rattenleber während der Trächtigkeit. *Klin. Wschr.* 47 (1969) 1326
72. RATHGEN, G.H., W. BAUMANN, C. SCHÜMICHEN, V. FRIEDBERG Untersuchungen zum Kohlenhydratstoffwechsel in der Leber während der Gestation.
73. ROBBINS, O.W., R.R. TRAUT, F. LIPMAN Glycogen synthesis from glucose, glucose-6-phosphate and uridine diphosphate. *Proc. Nat. Acad. sc.* 45 (1959) 6
74. ROHR, D. Changes in hepatic and muscular glycogen during forced walking and fasting in rats. *J. Physiol. (Paris)* 58 (1966) 5-19
75. RUSSEL, J.A., W.L. BLOOM Hormonal control of glycogen in heart and other tissues in rats. *Endocrin.* 58 (1956) 83-94
76. SCHMIDT, H.R., W. BICKENBACH, B. JONEN Beitrag zum Verhalten des Blutes, zur Funktion der Leber und zum Kohlenhydratstoffwechsel in der Schwangerschaft. *Zeitschr. Geburtsh. und Gynäk.* 91 (1927) 527
77. SCHULTZ, G.J. Influence of insulin on the enzymatic regulation of glycogenolysis. *Naturwissenschaften* 53 (1966) 529
78. SEUBERT, W. Cortisol als Enzyminduktor unter besonderer Berücksichtigung der Gluconeogenese. In: *Wirkungsmechanismen der Hormone.* Springer, Berlin 1967
79. SEDLMAYR, G., M. KIESE Bestimmung des Blutgehaltes von Leberproben zur Korrektur biochemischer Analysen. *Biochem. Z.* 328 (1956) 176
80. SOKAL, J.E., E.Z. EZDINLI Basal plasma glucagon levels of man. *J. Clin. Invest.* 46 (1967) 778
81. SÖLING, H.D. Regulation of gluconeogenesis. 9. Conference of the *Gesellsch. Biol. Chem.* Stuttgart, Thieme 1971, 347
82. STEINER, D.F. Mechanism of regulation of hepatic glycogen synthesis *Nature (London)* 204 (1964) 1171

83. STETTEN, D.W. Carbohydrate metabolism.
J. Biol. Chem. 159 (1945) 123-127
84. STETTEN, D.W.,
M.R. STETTEN Glycogen metabolism.
Physiol. Rev. 40 (1967) 505-537
85. WELSH, G.W. Studies of abnormal glucose metabolism in pregnancy.
Diabetes 9 (1960) 466
86. STETTEN, D.W.,
M.R. STETTEN Glycogen regeneration in vivo.
J. Biol. Chem. 213 (1955) 723-732
87. SWANSON, M.A. Phosphatases of liver, glucose-6-phosphatase.
J. Biol. Chem. 184 (1950) 647
88. TANAKA, T. Hormonal control of glycogen metabolism.
Jap. J. Clin. Med. 26 (1968) 529-535
89. TARNOWSKI, W.,
M. KITTLER, H. HILZ Die Wirkung von Cortisol auf die Umwandlung von
Hexosephosphaten in Glykogen.
Biochem. Z. 341 (1964) 45
90. TENG, C.T.,
F.M. SINEX Factors influencing glycogen synthesis by rat liver
slices in vitro.
J. Comp. Physiol. 39 (1952) 73-93
91. THORN, W.,
H. SCHNEITZA Glukosebildung und Glukoseeinlagerung in Gehirn,
Leber, Niere, Herz und Skelettmuskulatur bei koh-
lenhydratfreier Ernährung.
Pflügers Archiv 237 (1961) 18-28
92. THORN, W.,
W. ISSELHARD,
B. MÜLDENER Glykogen-, Glukose- und Milchsäuregehalt in
Warmblüterorganen bei unterschiedlicher Versuchs-
anordnung und anoxischer Belastung mit Hilfe op-
tischer Fermentteste ermittelt.
Biochem. Z. 331 (1959) 545
93. TRAUT, R.R.,
F.J. LIPMAN Activation of glycogen synthetase by glucose-6-
phosphate.
J. Biol. Chem. 238 (1963) 1213-1221
94. WALAAS, O. Effect of estrogen on glycogen content of rat liver.
Acta Endocrin. 10 (1952) 193-200
95. WEBER, H. Carbohydrate metabolism in alloxan-diabetic rats.
Nature 158 (1946) 627
96. WEBER, G. Hormonal regulation and liver enzymes.
Gastroenterology 53 (1967) 745
97. WHELAN, W.J. Control of glycogen metabolism.
Ciba foundation symposium
Churchill (Lond.) 8 (1964) 434
98. WOOD, H.G. Synthesis of liver glycogen in rat liver as indicator
of intermediary metabolism.
Cold Spring Harbor Symp.
Quant. Biol. 13 (1948) 201-210

99. WULF, H.,
H.G. HERS
The stimulation of glycogen synthesis and of glycogen synthetase in the liver by the administration of glucose.
Europ. J. Biochem. 2 (1967) 50
100. YMAGATA, S.,
T. CHITA
Relation between blood and liver glycogen.
Tokoku J. Exper. Med. 51 (1949) 291-295

LEBENS LAUF

Ich, Hans Helmut Koeberlin, wurde am 30.8.1945 in Eisenach/Thür. als Sohn des Arztes Dr. med. Günter Koeberlin und seiner Frau Helmutrud, geb. Türk, geboren.

Nach Abschluß der achtklassigen Grundschule in Wutha/Thür. und anschließendem Besuch der vierklassigen, polytechnischen Ernst-Abbe-Oberschule in Eisenach, flüchtete ich mit meinen Eltern am 1.8.1961 aus politischen Gründen in die BRD. Wir wohnten zunächst bei meinem Großvater in Göttingen, wo ich für einige Monate das Felix-Klein-Gymnasium besuchte und zogen im Frühjahr 1962 nach Kriegsfeld/Pfalz um, da meinem Vater hier die Übernahme einer Allgemeinpraxis angeboten wurde.

Ich besuchte bis zur Reifeprüfung im März 1966 das Staatliche Aufbaugymnasium in Alzey und begann im Mai des Jahres das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz.

Nach dem Vorphysikum 1967 und dem Physikum 1969 bestand ich im Juni 1972 die ärztlich Prüfung, ebenfalls an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Die anschließende einjährige Medizinalassistentenzeit absolvierte ich im St. Antoniuskrankenhaus Wissen/Sieg und in der Unfallchirurgischen Abteilung der Klinik Dr. Liebl in Ingolstadt.

Am 5.10.1973 heiratete ich die Schülerin Gabriele Koeberlin, geb. König, aus Zell am See.

Meine Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin begann am 1.3.1974 im Rochuskrankenhaus Mainz-Mombach.



